ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EXJADE 125 mg comprimés dispersibles
EXJADE 250 mg comprimés dispersibles
EXJADE 500 mg comprimés dispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible contient 125 mg de déférasirox.
Chaque comprimé dispersible contient 250 mg de déférasirox.
Chaque comprimé dispersible contient 500 mg de déférasirox.

Ce produit contient du lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible

Comprimé blanc cassé, rond, plat, avec des bords biseautés, gravé (NVR sur une face et J 125 sur l'autre).
Comprimé blanc cassé, rond, plat, avec des bords biseautés, gravé (NVR sur une face et J 250 sur l'autre).
Comprimé blanc cassé, rond, plat, avec des bords biseautés, gravé (NVR sur une face et J 500 sur l'autre).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

EXJADE est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bétâ-thalassémie majeure âgés de 6 ans et plus.

EXJADE est aussi indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants :
- les patients présentant d'autres anémies,
- les patients âgés de 2 à 5 ans,
- les patients présentant une bétâ-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des transfusions sanguines peu fréquentes (<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par EXJADE doit être initié et conduit par des médecins expérimentés dans le traitement de la surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines. Il est recommandé que le traitement soit initié après la transfusion d'environ 20 unités de concentrés érythrocytaires (soit 100 ml/kg) ou lorsque l'examen clinique met en évidence la présence d'une surcharge en fer (par exemple ferritinémie >1 000 µg/l). Les doses (en mg/kg) doivent être calculées et arrondies au comprimé le plus proche. EXJADE est disponible en comprimés à trois dosages (125 mg, 250 mg et 500 mg).

Les objectifs du traitement chélateur en fer sont d'éliminer le fer apporté par les transfusions et si nécessaire de réduire la surcharge en fer existante.

<u>Dose initiale :</u>
La dose initiale recommandée d'EXJADE est de 20 mg/kg de poids corporel.

Une dose initiale journalière de 30 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui nécessitent une réduction de leur surcharge élevée en fer et qui reçoivent plus de 14 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement >4 unités/mois pour un adulte).

Une dose initiale journalière de 10 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui ne nécessitent pas une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent moins de 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement <2 unités/mois pour un adulte). La réponse du patient doit être contrôlée et une augmentation de la dose devra être envisagée si une efficacité suffisante n'est pas obtenue (voir rubrique 5.1).

Chez les patients déjà bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine, une dose initiale d'EXJADE qui est numériquement la moitié de celle de la déféroxamine pourra être envisagée (par exemple le traitement d'un patient par 40 mg/kg/jour de déféroxamine pendant 5 jours par semaine (ou équivalent) pourra être substitué par une dose initiale d'EXJADE de 20 mg/kg/j). Lorsque la dose journalière résultante est de moins de 20 mg/kg/j, la réponse du patient devra être contrôlée et une augmentation de la dose devra être envisagée si une efficacité suffisante n'a pas été obtenue (voir section 5.1).

Dose d'entretien :
Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois et d'ajuster la dose d'EXJADE si nécessaire, tous les 3 à 6 mois en fonction des variations de la ferritinémie. Les ajustements de la dose doivent être réalisées par paliers de 5-10 mg/kg et doivent être adaptés à la réponse individuelle du patient et aux objectifs thérapeutiques (maintien ou réduction de la surcharge en fer). Les doses supérieures à 30 mg/kg/jour ne sont pas recommandées car l'expérience avec des doses supérieures à cette valeur est limitée. Si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de 500 µg/l, l'interruption du traitement doit être envisagée. (voir rubrique 4.4).

Mode d'emploi :
EXJADE doit être pris une fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant de prendre un repas, de préférence à la même heure tous les jours (voir rubriques 4.5 et 5.2). Les comprimés doivent être complètement dissous en les mélangeant dans un verre d'eau de jus d'orange ou de jus de pomme (100 ml à 200 ml) jusqu'à l'obtention d'une suspension fine. Après avoir bu la suspension, toute quantité restante doit être remise en suspension avec un petit volume d'eau ou de jus de fruit puis doit être avalée. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni avalés tels que (voir rubrique 6.2).

Sujets âgés :
Les recommandations sur la posologie sont les mêmes que celles décrites ci-dessus.

Enfants (âgés de 2 à 17 ans) :
Les recommandations sur la posologie chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte. L'évolution du poids au cours du temps chez l'enfant doit être prise en considération dans le calcul de la dose. Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, l'exposition est plus faible que chez l'adulte (voir rubrique 5.2). Ce groupe d'âge peut nécessiter des doses plus élevées que celles nécessaires chez l'adulte. Toutefois, la dose initiale devra être la même que celle de l'adulte, elle sera adaptée ensuite individuellement.

Patients avec insuffisance rénale :
EXJADE n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale et il est contre-indiqué chez les patients présentant une clairance de la créatinine avant traitement inférieure de 60 ml/min (voir rubrique 4.3 et 4.4).

Patients avec insuffisance hépatique :
EXJADE n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique et doit être utilisé avec précautions chez ces patients. Les recommandations sur la posologie chez ces patients sont les mêmes que celles décrites ci-dessus. La fonction hépatique devra être contrôlée avant traitement puis tous les mois chez tous les patients (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

L'association à d'autres traitements chélateurs du fer car la tolérance de ces associations n'a pas été étudiée (voir rubrique 4.5).

Patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Fonction rénale :

EXJADE a été étudié uniquement chez les patients présentant des valeurs initiales de la créatininémie dans les limites de la normale en fonction de l'âge.

Au cours des essais cliniques, des augmentations de plus de 33% de la créatininémie, obtenues au moins à deux reprises, parfois au dessus de la limite supérieure de la normale, ont été observées chez 36% des patients. Elles étaient dose-dépendantes. Chez environ deux tiers des patients qui ont eu une augmentation de la créatininémie, un retour à un niveau inférieur à 33% est observé sans ajustement de la dose. Chez le tiers restant, l'augmentation de la créatininémie n'a pas toujours répondu à une réduction de dose ou à une interruption du traitement.

Les causes des augmentations de la créatininémie n'ont pas été élucidées. Il faut donc particulièrement faire attention au contrôle de la créatininémie chez les patients qui reçoivent de fortes doses d'EXJADE et/ou de faibles quantités de transfusions (<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires ou <2 unités/mois pour un adulte).

Il est recommandé de mesurer la créatininémie à deux reprises avant l'initiation du traitement. **La créatininémie et la clairance de la créatinine** (estimée avec la formule de Cockcroft-Gault ou la formule MDRD chez l'adulte et la formule de Schwartz chez l'enfant) et/ou les taux plasmatiques de cystatine C **doivent être contrôlés chaque semaine le premier mois après initiation ou modification du traitement avec EXJADE, puis chaque mois.**

Chez les patients adultes, la dose journalière peut être diminuée de 10 mg/kg/j s'il est observé une augmentation de la créatininémie supérieure à 33% de la valeur moyenne des mesures effectuées avant traitement à deux visites successives et une diminution de la clairance de la créatinine estimée en dessous de la limite inférieure de la normale (<90 ml/min) qui ne peut être attribuée à tout autre cause (voir rubrique 4.2). Chez les patients pédiatriques, la dose peut être diminuée de 10 mg/kg/j si la clairance de la créatinine estimée diminue en dessous de la limite inférieure de la normale (<90 ml/min) et/ou les taux de la créatininémie augmentent au delà de la limite supérieure de la normale en fonction de l'âge, à deux visites successives.

Après une réduction de la dose, chez les patients adultes et enfants, le traitement devra être interrompu s'il est observé une augmentation de la créatininémie supérieure à 33% et/ou la clairance de la créatinine estimée chute en dessous de la limite inférieure de la normale. Le traitement peut être repris en fonction de la situation clinique individuelle.

Une attention particulière devra aussi être portée au contrôle de la créatininémie chez des patients qui reçoivent un traitement concomitant qui diminue la fonction rénale.

La protéinurie devra être mesurée chaque mois. Des marqueurs supplémentaires de la fonction tubulaire rénale pourront aussi être mesurés si nécessaire (par exemple, la glycosurie des patients non-diabétiques et de faibles taux de la kaliémie, de la phosphatémie, de la magnésémie ou l'urémie, la phosphaturie, l'aminoacidurie). Une réduction de dose ou une interruption du traitement pourra être envisagée si des anomalies des taux des marqueurs de la fonction tubulaire rénale persistent et/ou si cela est indiqué cliniquement.

Si malgré la réduction de dose ou l'interruption du traitement, la créatininémie reste élevée significativement et une anomalie persiste aussi sur d'autres marqueurs de la fonction rénale (par exemple protéinurie,

syndrome de Fanconi), le patient devra être adressé à un néphrologue et des explorations supplémentaires spécifiques (telles que la biopsie rénale) devront être envisagées.

EXJADE n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère car cela n'a pas été étudié. Le traitement a été initié uniquement chez des patients avec une valeur de base des transaminases hépatiques jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale (voir rubrique 5.2).

Des élévations des tests de la fonction hépatique ont été observées chez des patients traités par EXJADE. Il est recommandé que les examens de la fonction hépatique soient effectués tous les mois. S'il existe une augmentation progressive et persistante des taux des transaminases hépatiques qui ne peut être attribuée à toute autre cause, le traitement doit être interrompu. Lorsque l'origine des anomalies biologiques hépatiques a été clarifiée ou après la normalisation de ces examens une reprise du traitement peut être envisagée avec précaution à une dose plus faible suivie d'une augmentation de dose progressive.

Des rashs cutanés peuvent apparaître au cours du traitement par EXJADE. Dans la plupart des cas, ces rashs disparaissent spontanément. Lorsque l'interruption du traitement est nécessaire, il peut être repris après la résolution de l'éruption, à une dose plus faible suivie d'une augmentation de dose progressive. Dans les cas sévères, la reprise du traitement pourra être menée en association avec une corticothérapie de courte durée par voie orale.

Des troubles de l'audition (diminution de l'audition) et oculaires (opacification du cristallin) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Un test de l'audition et un examen ophtalmologique (avec examen du fond d'œil) sont recommandés avant de débuter un traitement par EXJADE, puis à intervalles réguliers (tous les 12 mois). En cas d'apparition de troubles au cours du traitement, une réduction de dose ou une interruption du traitement peut être envisagée.

Il est recommandé de contrôler tous les mois la ferritinémie afin d'évaluer la réponse du patient au traitement (voir rubrique 4.2). Si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de 500 µg/l, l'interruption du traitement doit être envisagée.

L'évolution des résultats de la créatininémie, de la ferritinémie et des transaminases sériques doit être évaluée régulièrement. Ces résultats doivent être rapportés dans un carnet patient.

Dans les études cliniques à 1 an, la croissance et le développement sexuel des enfants traités par EXJADE n'ont pas été affectés. Toutefois, par mesure de prudence, dans le cadre de la prise en charge d'enfants avec une surcharge en fer post-transfusionnelle, le poids corporel, la taille et le développement sexuel des enfants doivent être contrôlés à intervalles réguliers (tous les 12 mois).

Un dysfonctionnement de la fonction cardiaque est l'une des complications connues de la surcharge en fer. La fonction cardiaque doit être contrôlée chez les patients ayant une surcharge en fer sévère au cours des traitements à long terme par EXJADE.

Les comprimés contiennent du lactose (1,1 mg de lactose par mg de déférasirox). Ce médicament est déconseillé chez les patients souffrant d'une intolérance au galactose, affection rare et héréditaire, ou avec une carence importante en lactase ou encore une malabsorption du glucose-galactose.

Le utilisation concomitante de déférasirox avec des préparations antiacides contenant de l'aluminium n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'administration d'EXJADE associée à des antiacides contenant de l'aluminium n'a pas été étudiée. Même si le déférasirox a une plus faible affinité pour l'aluminium que pour le fer, il n'est pas recommandé de prendre des comprimés d'EXJADE avec des antiacides contenant de l'aluminium (voir rubrique 4.4).

La biodisponibilité du déférasirox était augmentée dans des proportions variables lors de la prise pendant les repas. EXJADE doit donc être pris à jeun au moins 30 minutes avant la prise d'un repas, de préférence à la même heure tous les jours (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Le métabolisme du déférasirox dépend des enzymes UGT. Une diminution des concentrations plasmatiques ne peut être exclue lorsqu'il est pris avec des inducteurs des UGT tels que la rifampicine, le phénobarbital ou la phénytoïne. La ferritinémie du patient doit être contrôlée au cours et après tout traitement associé, la dose d'EXJADE doit être adaptée si nécessaire.

La tolérance de l'association d'EXJADE avec d'autres traitements chélateurs du fer n'a pas été établie. Il ne doit donc pas être associé à d'autres traitements chélateurs du fer (voir rubrique 4.3).

Aucune interaction n'a été observée entre EXJADE et la digoxine chez le volontaire sain.

Une interaction entre le déférasirox et les substrats du CYP2C8 tels que le paclitaxel et le répaglinide ne peut être exclue.

L'administration concomitante d'EXJADE avec de la vitamine C n'a pas formellement été étudiée. Des doses de vitamine C allant jusqu'à 200 mg par jour n'ont pas été associées à des effets indésirables.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse
Pour le déférasirox, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Par précaution, il est recommandé de ne pas utiliser EXJADE à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement
Dans les études chez l'animal, le déférasirox est rapidement excrété et en quantité importante dans le lait maternel. Aucun effet n'a cependant été noté chez les descendants. On ne sait pas si le déférasirox est excrété dans le lait maternel de la femme. La prise d'EXJADE au cours de l'allaitement n'est pas recommandée.

Fertilité
Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible chez l'homme. Chez l'animal, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence sur la fertilité chez le mâle et la femelle.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets d'EXJADE sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients souffrant d'effets indésirables peu fréquents tels que les vertiges doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement chronique par EXJADE chez des patients adultes et pédiatriques comprennent les troubles gastro-intestinaux chez environ 26% des patients (principalement nausées, vomissements, diarrhées, ou douleurs abdominales) et un rash cutané chez environ 7% des patients. Les diarrhées sont rapportées plus fréquemment chez les enfants âgés de 2 à 5 ans que chez les patients plus âgés. Ces réactions sont doses-dépendantes, essentiellement légères à modérées, généralement transitoires et pour la plupart résolutives même si le traitement est poursuivi.

Au cours des essais cliniques, des augmentations de plus de 33% de la créatininémie, obtenues au moins à deux reprises, parfois au dessus de la limite supérieure de la normale, ont été observées chez 36% des patients. Elles étaient dose-dépendantes. Chez environ deux tiers des patients qui ont eu une augmentation de la créatininémie, un retour à un niveau inférieur à 33% est observé sans ajustement de la dose. Chez le tiers

restant, l’augmentation de la créatininémie n’a pas toujours répondu à une réduction de dose ou à une interruption du traitement. Ainsi, dans certains cas, une stabilisation des valeurs de la créatininémie a uniquement été observée après réduction de dose (voir rubrique 4.4).

Des calculs biliaires et des troubles biliaires ont été rapportés chez environ 2% des patients. Des augmentations des transaminases hépatiques ont été rapportées chez 2% des patients et n’étaient pas dépendantes de la dose. Des augmentations des transaminases supérieures à 10 fois la limite supérieure de la normale, suggérant un hépatite, ont été peu fréquentes (0,3%). Comme avec les autres traitements chélateurs du fer, une perte d’audition des hautes fréquences et des opacités du cristallin (cataracte précoce) ont été peu fréquemment observées chez les patients traités par EXJADE (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables ci-dessous sont classés en utilisant la convention suivante : très fréquent (>1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100). Au sein de chaque fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Tableau 1

Affections psychiatriques	
Peu fréquent :	Anxiété, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Céphalées
Peu fréquent :	Vertiges
Affections oculaires	
Peu fréquent :	Cataracte précoce, maculopathie
Affections de l’oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent :	Perte d’audition
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent :	Douleurs pharyngolaryngées
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Diarrhées, constipation, vomissements, nausées, douleurs abdominales, ballonnements, dyspepsie
Peu fréquent :	Gastrite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Augmentation des transaminases
Peu fréquent :	Hépatite, lithiase biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Rash cutané, prurit
Peu fréquent :	Troubles de la pigmentation
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent :	Augmentation de la créatininémie
Fréquent :	Protéinurie
Peu fréquent :	Glycosurie
Troubles généraux et anomalies au site d’administration	
Peu fréquent :	Pyrexie, œdème, fatigue

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n’a été rapporté. Des doses uniques à 80 mg/kg chez des patients thalassémiques avec une surcharge en fer ont entraîné des nausées et des diarrhées légères.

Les signes aigus de surdosage comprennent des nausées, des vomissements, des céphalées et des diarrhées. Un surdosage peut être traité en déclenchant des vomissements ou par lavage gastrique et traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : chélateur du fer, code ATC : V03AC03

Le déférasirox est un chélateur par voie orale possédant une forte affinité pour le fer trivalent. Il s'agit d'un ligand à tridentés, fixant le fer avec une haute affinité, dans une proportion de 2 : 1. Le déférasirox favorise l'excrétion du fer essentiellement par la bile. Le déférasirox a une faible affinité pour le zinc et le cuivre et n'altère pas les faibles taux sériques constants de ces métaux.

Dans une étude clinique sur le métabolisme de la balance martiale menée chez des patients thalassémiques surchargés en fer, aux doses journalières de 10, 20 et 40 mg/kg EXJADE induit une excrétion moyenne nette du fer respectivement de 0,119, 0,329 et 0,445 mg Fe/kg poids corporel/jour.

EXJADE a été étudié chez 411 adultes (âgés de 16 ans et plus) et chez 292 enfants (âgés de 2 à 16 ans) présentant un surcharge chronique en fer post-transfusionnelle. Parmi les enfants, 52 étaient âgés de 2 à 5 ans. Les pathologies transfusion-dépendantes sont les β-thalassémies, la drépanocytose et d'autres anémies congénitales ou acquises (syndromes myélodysplasiques, syndrome de Blackfan Diamond, des aplasies médullaires et d'autres anémies très rares).

Chez des patients adultes et enfants fréquemment transfusés avec β-thalassémies, les doses journalières de traitement de 20 et 30 mg/kg/j pendant 1 an ont conduit à une réduction des marqueurs de la charge en fer total de l'organisme ; la concentration hépatique en fer a diminué en moyenne, chez l'enfant de 0,4 Fe/g de poids sec (biopsie hépatique) et chez l'adulte de 8,9 mg Fe/g de poids sec, la ferritinémie a diminué en moyenne, respectivement, de 36 et 926 µg/l. A ces mêmes doses, le ratio excrétion en fer/apport en fer était respectivement de 1,02 (indiquant clairement une balance martiale neutre) et 1,67 (indiquant clairement une élimination du fer). EXJADE entraîne des réponses semblables chez des patients atteints d'anémies et présentant une surcharge en fer. Les doses journalières de 10 mg/kg/j pendant 1 an ont permis de maintenir des taux stables de fer hépatique et de ferritinémie et d'induire une balance martiale neutre chez des patients recevant peu fréquemment des transfusions ou des échanges transfusionnels. La ferritinémie contrôlée tous les mois reflétait les variations de la concentration hépatique en fer, indiquant que l'évolution de la ferritinémie peut être utilisée pour contrôler la réponse au traitement. Des données cliniques limitées (29 patients avec une fonction cardiaque initiale normale) utilisant l'IRM montrent que le traitement par EXJADE aux doses de 10 à 30 mg/kg/j pendant 1 an peut aussi réduire les taux de fer cardiaque (en moyenne, l'IRM en T2* augmenté de 18,3 à 23,0 millisecondes).

L'analyse principale de l'étude pivotale comparative menée chez 586 patients présentant une β-thalassémie et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle, n'a pas montré la non-infériorité d'EXJADE par rapport à la déféroxamine dans l'analyse sur la population totale. Dans une analyse post-hoc du sous-groupe de patients ayant une concentration hépatique en fer ≥7 mg Fe/g de poids sec traité par EXJADE (à 20 et 30 mg/kg/) ou par la déféroxamine (35 à ≥50 mg/kg), le critère de non-infériorité était atteint. Toutefois, chez les patients avec une concentration hépatique en fer <7 mg Fe/g de poids sec traité par EXJADE (5 et 10 mg/kg/) ou par la déféroxamine (20 à 35 mg/kg), la non-infériorité n'a pas été établie en raison du déséquilibre des doses de deux chélateurs. Ce déséquilibre s'est produit car les patients qui recevaient un traitement antérieur par la déféroxamine avaient la possibilité de poursuivre le même schéma thérapeutique et de garder la même dose même si cette dernière était supérieure aux doses recommandées dans le protocole. Cinquante six patients âgés de moins de 6 ans ont participé à cette étude dont 28 ont reçu EXJADE.

Il apparaît selon les études précliniques et cliniques qu'EXJADE serait aussi actif que la déféroxamine lorsqu'il est administré avec un rapport de dose de 2 : 1 (c'est-à-dire une dose d'EXJADE correspondant à la moitié de celle de la déféroxamine). Toutefois, cette recommandation de dose n'a pas été étudiée de manière prospective dans les études cliniques.

De plus, chez des patients avec une concentration hépatique en fer ≥7 mg Fe/g de poids sec et présentant différentes anémies rares ou une drépanocytose, EXJADE, à la dose de 20 mg/kg jusqu'à 30 mg/kg, induit

une diminution de la concentration en fer hépatique et de la férritinémie comparable à celle obtenue chez des patients β-thalassémiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Le déférasirox est absorbé après administration par voie orale avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) allant de 1,5 à 4 heures. La biodisponibilité absolue (AUC) du déférasirox, substance active des comprimés d'EXJADE, est d'environ 70% par rapport à une dose intraveineuse. L'exposition totale (AUC) est approximativement doublée s'il est pris au cours d'un petit-déjeuner riche en lipides (teneur en lipides>50% des calories) et environ 50% plus élevé s'il est pris au cours d'un petit-déjeuner standard. La biodisponibilité (AUC) du déférasirox était modérément augmentée (approximativement de 13 à 25%) lorsqu'il était pris 30 minutes avant un repas ayant une teneur normale ou élevée en graisses.

Distribution
Le déférasirox est fortement lié aux protéines plasmatiques (99%), presque exclusivement à l'albumine sérique, et présente un faible volume de distribution, approximativement 14 litres chez l'adulte.

Métabolisme
La glucuronidation constitue la voie métabolique principale du déférasirox, suivie d'une excrétion biliaire. Une déconjugaison des glucuronides dans l'intestin avec une réabsorption consécutive (cycle entéro-hépatique) peut probablement se produire. Le déférasirox est principalement glucuronidé par l'UGT1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A3. Aucune inhibition du métabolisme oxydatif du déférasirox catalysé par le CYP450 semble être mineur chez l'homme (environ 8%). L'inhibition du métabolisme du déférasirox par l'hydroxyurée n'a pas été observée *in vitro*.

Elimination
Le déférasirox et ses métabolites sont principalement éliminés par les fèces (84% de la dose reçue). L'excrétion rénale du déférasirox et de ses métabolites est minime (8% de la dose). La demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) varie de 6 à 16 heures après administration orale. Les transporteurs MRP2 et MXR (BCRP) sont impliqués dans l'excrétion biliaire du déférasirox.

Linéarité/ non-linéarité
Le C_{max} et l'AUC_{0-24h} du déférasirox augmentent approximativement de façon linéaire en fonction de la dose à l'état d'équilibre. Après l'administration de doses multiples, l'exposition a augmenté par un facteur d'accumulation allant de 1,3 à 2,3.

Populations particulières de patients
Patients pédiatriques
L'exposition totale au déférasirox après l'administration d'une dose unique et de doses répétées était plus faible chez les adolescents (12 à 17 ans au plus) et chez les enfants (2 à moins de 12 ans) que chez l'adulte. Chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, l'exposition correspondait environ à 50% de celle des adultes. L'ajustement de la dose se faisant individuellement en fonction de la réponse thérapeutique, cela ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.

Sexe
Les femmes présentent une clairance apparente modérément plus faible (environ 17,5%) du déférasirox par rapport aux hommes. L'ajustement de la dose se faisant en fonction de la réponse thérapeutique individuelle, cela ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.

Patients âgés
La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été étudiée chez les patients âgés (âgés de 65 ans et plus).

Insuffisances rénale et hépatique

La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique. La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été influencée par des taux des transaminases hépatiques allant jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour les patients avec une surcharge en fer. Les principaux résultats étaient une toxicité rénale et une opacité du cristallin (cataracte). Des résultats semblables ont été observés chez les animaux nouveaux-nés et chez les jeunes animaux. La toxicité rénale est principalement due à la carence en fer chez des animaux qui n'étaient pas préalablement surchargés en fer.

Les tests de génotoxicité *in vitro* étaient négatifs (test d'Ames, test d'aberration chromosomique) ou positifs (V79Screen). Le déférasirox, aux doses létales, a entraîné la formation de micronuclei *in vivo* dans la moelle osseuse mais pas dans le foie des rats non surchargés en fer. De tels effets n'ont pas été observés chez des rats ayant été chargés en fer au préalable. Une étude de deux ans chez le rat et une autre étude de six mois chez la souris hétérozygote p53+/- n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène du déférasirox.

La toxicité potentielle sur la reproduction a été étudiée chez le rat et le lapin. Le déférasirox n'était pas tératogène, mais il a entraîné, à des fortes doses responsables d'une toxicité sévère, chez des femelles non surchargées en fer, une augmentation de l'incidence de troubles squelettiques et de mort-nés chez le rat. Le déférasirox n'a pas eu d'effet sur la fertilité, ni la fonction de reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Crospovidone de type A
Cellulose microcristalline
Povidone
Laurilsulfate de sodium
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

La dissolution n'est pas recommandée dans des boissons gazeuses en raison de la formation de mousse ni dans du lait en raison d'une lente dispersion.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Les boîtes contiennent 28 ou 84 comprimés dispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25 und Obere Turnstraße 8
D-90429 Nuremberg
Allemagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Le titulaire de l'AMM mettra en place un programme de surveillance pour rassembler les informations démographiques sur les patients à qui Exjade a été prescrit, les effets indésirables et les raisons d'arrêt d'Exjade. Les protocoles finalisés de surveillance « sentinelle » doivent être revus par le CHMP.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer, au lancement, que tous les prescripteurs potentiels d'Exjade ont reçu le « dossier d'information du prescripteur » contenant les éléments suivants :

Le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice patient
L'information destinée aux prescripteurs d'Exjade (brochure et carte résumé pour le prescripteur)
Le dossier d'information patient

Les informations destinées aux médecins doivent contenir les éléments clés suivants :

- La nécessité d'un contrôle mensuel de la ferritinémie

- Le fait qu'Exjade entraîne des augmentations de la créatininémie chez certains patients
  - La nécessité de contrôler la créatininémie
    - A deux reprises avant l'initiation du traitement
    - Chaque semaine au cours du premier mois à l'initiation et après modification du traitement
    - Ensuite chaque mois

  - La nécessité de réduire de 10 mg/kg la dose si la créatininémie augmente :
    - Chez l'adulte : >33% au dessus de la valeur initiale avec une clairance de la créatinine en deçà de la limite inférieure de la normale (90 ml/min)
    - Chez l'enfant : soit une augmentation au dessus de la limite supérieure de la normale ou une chute de la clairance de la créatinine en dessous de la limite inférieure de la normale, à deux visites successives.

  - La nécessité d'arrêter le traitement après une réduction de la dose si la créatininémie augmente :
    - Chez l'adulte et l'enfant : la créatininémie reste >33% au dessus de la valeur initiale ou la clairance de la créatinine en dessous de la limite inférieure de la normale (90 ml/min).

- La nécessité d'envisager une biopsie rénale :
  - lorsque la créatininémie est élevée et si une autre anomalie est décelée (telle que protéinurie, signes du syndrome de Fanconi)

- L'importance de l'évaluation de la clairance de la créatinine
- Un résumé des méthodes de mesure de la clairance de la créatinine
- Le fait que des augmentations des transaminases peuvent survenir chez des patients traités par Exjade
  - La nécessité d'effectuer les tests de la fonction hépatique avant la prescription puis tous les mois ou plus souvent si cela est cliniquement indiqué.
  - Le fait de ne pas prescrire Exjade chez des patients présentant une atteinte hépatique sévère pré-existante
  - La nécessité d'interrompre le traitement en cas d'augmentation progressive et persistante des enzymes hépatiques
- La nécessité d'un examen annuel auditif et ophtalmologique

- La nécessité d'un tableau pour mettre en évidence les mesures de la créatininémie, la clairance de la créatinine, la protéinurie, les enzymes hépatiques, la ferritinémie, effectuées avant traitement, telles que :

Avant l'initiation du traitement	
Créatininémie jour-X	Valeur 1
Créatininémie jour-Y	Valeur 2

X et Y sont les jours (à définir) lorsque les mesures avant traitement doivent être réalisés.

- La base de données sur la tolérance d'Exjade est limitée et les prescripteurs sont encouragés à inclure leurs patients dans ce programme de surveillance (site « sentinelle » de contrôle et registre pédiatrique) pour accroître la connaissance de l'incidence des effets indésirables importants. L'information recueillie devra inclure :
  - Informations rendues anonymes sur les patients : age, sexe et poids
  - Antécédents de transfusions et les besoins transfusionnels
  - Dose initiale d'Exjade et les modifications suivantes de dose
  - Traitements concomitants
  - Mesures de la créatininémie, de la clairance de la créatinine, de la protéinurie, des enzymes hépatiques et de la ferritinémie
  - Histologie rénale, si disponible
  - Raisons d'arrêt de traitement
  - Effets indésirables

- Le programme d'éducation doit inciter les médecins à rapporter les effets indésirables graves et certains effets indésirables sélectionnés ci-dessous :
  - Tous les effets indésirables graves
  - Augmentation persistante et progressive des enzymes hépatiques
  - Augmentation de la créatininémie (>33% au-delà de la valeur initiale) ou diminution de la clairance de la créatinine (<90ml/min)
  - Changements significatifs des tests des fonctions auditive et ophtalmologique
  - Calculs biliaires
  - Effets indésirables inattendus selon le RCP.

Le dossier d'information patient doit contenir les informations suivantes :
  - La notice patient
  - L'information sur la nécessité de contrôles réguliers de la créatininémie, de la clairance de la créatinine, de la protéinurie, des enzymes hépatiques, de la ferritinémie et quand ils doivent être réalisés

- L'information q'une biopsie rénale peut être envisagée en cas d'anomalies rénales significatives
- Un carnet patient dans lequel le médecin devra transcrire les résultats des examens cités ci-dessus avec la dose d'Exjade
- Une carte patient pour lui rappeler les dates prévues des contrôles

- **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance
Le titulaire de l'AMM s'assure de la mise en place du système de pharmacovigilance et de son fonctionnement avant la mise sur le marché du produit et aussi longtemps que le produit commercialisé est utilisé.

Programme de gestion du risque
Le titulaire de l'AMM s'engage à mener des études et des activités de pharmacovigilance supplémentaires détaillées dans le programme de pharmacovigilance.

Le titulaire de l'AMM doit informer, l'EMEA et le CHMP, du statut et des résultats du programme de surveillance dans chacun des états membres dans les 6 mois qui suivent la décision de la Commission européenne ainsi que de chaque mise à jour du Programme européen de gestion du risque. Ce rapport devra aussi comporter les détails des effets indésirables comme précisé ci-dessous.

Comme requis par la législation, les effets indésirables graves suivants devront être déclarés dans les plus brefs délais aux autorités compétentes appropriées ainsi que résumés dans les rapports cités ci-dessus :

- Augmentation des enzymes hépatiques >10 fois la limite supérieure de la normale
- Augmentation sévère de la créatinine
- Résultats de la biopsie rénale, si applicable
- Cataractes
- Perte de l'audition
- Calculs biliaires

Une mise à jour du programme de gestion du risque selon le guideline du CHMP « Risk management systems for medicinal products for human use » doit être fournie.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EXJADE 125 mg comprimés dispersibles
EXJADE 250 mg comprimés dispersibles
EXJADE 500 mg comprimés dispersibles
Déférasirox

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé dispersible contient 125 mg de déférasirox.
Chaque comprimé dispersible contient 250 mg de déférasirox.
Chaque comprimé dispersible contient 500 mg de déférasirox.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Il contient du lactose. Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés dispersibles
84 comprimés dispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

A utiliser uniquement selon les instructions données par votre médecin.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Prendre ce médicament à jeun.
Dissoudre les comprimés dans de l'eau ou du jus de fruit avant d'avaler. Ne pas avaler tel que ni mâcher.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

EXJADE 125 mg
EXJADE 250 mg
EXJADE 500 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

BLISTERS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EXJADE 125 mg comprimés dispersibles
EXJADE 250 mg comprimés dispersibles
EXJADE 500 mg comprimés dispersibles
Déférasirox

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

EXJADE 125 mg, 250 mg et 500 mg comprimés dispersibles
déférasirox

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit ou à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QU'EXJADE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Qu'est-ce qu'EXJADE
EXJADE contient une substance active appelée déférasirox. C'est un *chélateur du fer,* qui est un médicament utilisé pour éliminer le fer en excès dans le corps (appelé aussi surcharge en fer).

Dans quel cas EXJADE est-il utilisé
EXJADE est utilisé pour traiter la surcharge en fer due aux transfusions sanguines.

Des transfusions sanguines répétées peuvent être nécessaires chez des patients souffrant de divers types d'anémies (par exemple, la thalassémie, la drépanocytose ou les syndromes myélodysplasiques). Toutefois, des transfusions sanguines répétées peuvent provoquer un excès de fer. Cela est dû au fait que le sang contient du fer et que votre organisme ne dispose pas de mécanisme naturel pour éliminer l'excès de fer que vous avez reçu par vos transfusions sanguines. Au cours du temps, l'excès de fer peut provoquer des atteintes importantes de certains organes tels que le foie et le cœur. Les médicaments appelés chélateurs du fer sont utilisés pour éliminer l'excès de fer et réduire le risque de provoquer une atteinte de vos organes.

EXJADE est utilisé pour traiter la surcharge en fer chronique due à des transfusions sanguines fréquentes chez des patients ayant une bétâ-thalassémie majeure et âgés de 6 ans et plus.

EXJADE est aussi utilisé lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez des patients ayant une bétâ-thalassémie majeure avec une surcharge en fer due à des transfusions sanguines peu fréquentes, chez des patients ayant d'autres types d'anémies et chez les enfants âgés de 2 à 5 ans.

Comment EXJADE agit-il
EXJADE piège le fer et élimine l'excès de fer qui est alors principalement excrété dans les selles.

Surveillance de votre traitement par EXJADE
Vous aurez régulièrement des contrôles sanguins au cours de votre traitement. Cela permettra d'évaluer la quantité de fer dans votre organisme (taux de ferritine) pour vérifier si EXJADE agit. Les bilans sanguins permettront aussi de vérifier la fonction rénale (taux de créatinine) et la fonction hépatique (taux de transaminases). Votre médecin prendra en compte les résultats de ces bilans pour déterminer la dose d'EXJADE qui vous conviendra le mieux.

Votre médecin vous remettra un carnet de suivi qui aidera à surveiller votre réponse au traitement par EXJADE. Votre médecin écrira les résultats de vos bilans sanguins à chaque visite. Conserver ce carnet avec précaution, et rapporter-le à chaque visite chez votre médecin.

Votre vue et votre audition seront contrôlées tous les ans au cours du traitement par mesure de précaution.

Si vous avez d'autres questions sur comment EXJADE agit ou pourquoi ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE EXJADE

Suivez attentivement toutes les instructions qui vous sont données par votre médecin. Elles peuvent différer des informations générales qui sont précisées dans cette notice.

Ne prenez jamais EXJADE
- si vous êtes allergique (hypersensible) au déférasirox ou à l'un des autres composants contenus dans EXJADE mentionnés dans la rubrique 6 de cette notice

Si cela vous concerne, **dites-le à votre médecin avant de prendre EXJADE**. Si vous pensez que vous pouvez être allergique, demandez l'avis de votre médecin.
- si vous avez une maladie rénale.
- si vous prenez actuellement un autre traitement chélateur du fer.

Faites attention avec EXJADE
- si vous avez un problème au foie.
- si vous avez un problème cardiaque dû à la surcharge en fer.

Si l'une de ces situations vous concerne, parlez-en à votre médecin avant de prendre EXJADE.

Prise d'autres médicaments
Les antiacides (médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac) contenant de l'aluminium ne doivent pas être pris en même temps qu'EXJADE.

Veuillez dire à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Sujet âgé (âgé de 65 ans et plus)
EXJADE peut être utilisé chez le sujet âgé de 65 ans et plus à la même dose que chez les autres adultes.

Enfant et adolescent (âgé de 2 ans à 17 ans)
EXJADE peut être utilisé chez l'adolescent et l'enfant âgé de 2 ans et plus. Le médecin ajustera la dose au cours de la croissance du patient.

Grossesse et allaitement
EXJADE n'est pas recommandé au cours de la grossesse à moins que cela soit clairement nécessaire. Si vous êtes enceinte ou pensez que vous pouvez l'être, informez votre médecin qui discutera avec vous si vous pouvez prendre EXJADE au cours de votre grossesse.

L'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement par EXJADE. Informez votre médecin si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Si vous ressentez des vertiges après avoir pris EXJADE, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez de nouveau bien.

Informations importantes concernant certains composants d'EXJADE

EXJADE contient du lactose (sucre du lait). Si vous présentez une intolérance sévère au lactose, informez votre médecin avant de prendre EXJADE.

3. COMMENT PRENDRE EXJADE

Respectez toujours la posologie d'EXJADE indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Combien devez-vous prendre d'EXJADE
La dose d'EXJADE est liée au poids corporel pour tous les patients. Votre médecin calculera la dose nécessaire et vous dira combien de comprimés vous devez prendre chaque jour.

- La dose habituelle, au début du traitement, est de 20 mg par kilogramme de poids corporel. Une dose initiale plus faible ou plus élevée peut être recommandée par votre médecin en fonction de vos besoins individuels de traitement.
- En fonction également de votre réponse au traitement, votre médecin pourra ensuite l'ajuster avec une dose plus faible ou plus élevée.
- La dose maximale recommandée par jour est de 30 mg par kilogramme de poids corporel.

Quand prendre EXJADE

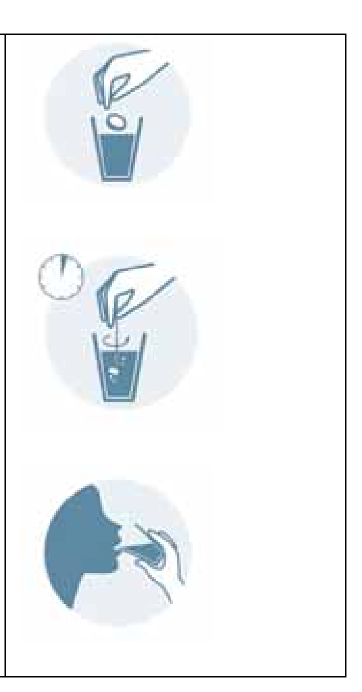
- Prendre EXJADE une fois par jour, tous les jours, au même moment de la journée.
- Prendre les comprimés à jeun.
- Attendre alors au moins 30 minutes avant de manger.

Prendre EXJADE au même moment de la journée vous aidera à vous rappeler quand vous devez prendre vos comprimés.

Comment prendre EXJADE :

- **Mettre** le(s) comprimé(s) dans un verre d'eau, de jus de pomme ou de jus d'orange.
- **Remuer** jusqu'à ce que le(s) comprimé(s) soient complètement dissous. Le liquide dans le verre apparaîtra trouble.
- **Boire** tout le contenu du verre. Ajouter alors un peu d'eau ou de jus de fruit pour rincer le verre et le boire également.

Ne pas dissoudre les comprimés dans une boisson gazeuse ou dans du lait.
Ne pas mâcher, casser ou écraser les comprimés.
Ne pas avaler les comprimés tels que.



Combien de temps prendre EXJADE
Poursuivez votre traitement par EXJADE tous les jours aussi longtemps que votre médecin vous le dira. C'est un traitement à long terme, qui peut durer plusieurs mois ou années. Votre médecin surveillera régulièrement votre maladie, pour contrôler si le traitement a les effets souhaités (voir aussi rubrique 1 : « Surveillance de votre traitement par EXJADE »)

Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par EXJADE, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez pris plus d'EXJADE que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop d'EXJADE ou si quelqu'un d'autre a pris accidentellement vos comprimés, informez-en immédiatement votre médecin ou les urgences de l'hôpital. Montrez-leur la boîte de comprimés. Un traitement médical peut être nécessaire.

Si vous oubliez de prendre EXJADE
Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dès que vous vous en souvenez le jour même. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser le jour suivant pour compenser le(s) comprimé(s) que vous avez oublié(s) de prendre.

Si vous arrêtez de prendre EXJADE
N'arrêtez pas de prendre EXJADE à moins que votre médecin vous l'ait dit. Si vous arrêtez de le prendre, l'excès de fer ne sera plus éliminé de votre corps (voir aussi la rubrique ci-dessus « Combien de temps prendre EXJADE »).

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, EXJADE est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. La plupart de ces effets sont légers à modérés et disparaîtront généralement au bout de quelques jours à quelques semaines de traitement.

Ne soyez pas alarmé par cette liste d'effets indésirables. Vous pouvez ne pas y être sujets.

Certains effets indésirables peuvent être sérieux et peuvent nécessiter l'intervention d'un médecin immédiatement.
Cet effet indésirable est peu fréquent, c'est-à-dire qu'il peut concerner moins d'un patient sur 100.
- **Si vous avez un rash cutané sévère,**

informez-en immédiatement votre médecin.

Certains effets indésirables peuvent devenir sérieux.
Ces effets indésirables sont peu fréquents, c'est-à-dire qu'ils peuvent concerner moins d'un patient sur 100.
- Si votre vue devient floue ou trouble,
- Si votre audition se réduit,

dites-le à votre médecin dès que possible.

Certains effets indésirables sont très fréquents.
Ces effets indésirables peuvent concerner entre 1 patient sur 10.
- Anomalies des contrôles de la fonction rénale.

Certains effets indésirables sont fréquents.
Ces effets indésirables peuvent concerner entre 1 à 10 patients sur 100.
- Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ballonnements, constipation, indigestion,
- Rash cutané,
- Maux de tête.

Si vous ressentez sérieusement un de ces effets, veuillez en informer votre médecin.

D'autres effets indésirables sont peu fréquents.
Ces effets indésirables peuvent concerner moins d'un patient sur 100.
- Vertiges,
- Fièvre,
- Maux de gorge,
- Gonflement des bras et des jambes,
- Changement de couleur de la peau,
- Anxiété,
- Troubles du sommeil,

- Fatigue.

Si vous ressentez sérieusement un de ces effets, veuillez en informer votre médecin.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez qu'un des effets mentionnés est devenu sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER EXJADE

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser EXJADE après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
- Ne pas utiliser d'emballage abîmé ou montrant des signes de détérioration.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient EXJADE

La substance active est le déférasirox.
Les autres composants sont lactose monohydraté, crospovidone de type A, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

Qu'est ce qu'EXJADE et contenu de l'emballage extérieur

EXJADE se présente sous forme de comprimés dispersibles. Les comprimés sont blancs cassés, ronds, plats. Chaque comprimé contient 125 mg, 250 mg ou 500 mg de déférasirox.

- EXJADE 125 mg comprimé dispersible contient 125 mg de déférasirox. Le dosage de 125 mg est gravé sur chaque comprimé (« J 125 »).
- EXJADE 250 mg comprimé dispersible contient 250 mg de déférasirox. Le dosage de 250 mg est gravé sur chaque comprimé (« J 250 »).
- EXJADE 500 mg comprimé dispersible contient 500 mg de déférasirox. Le dosage de 500 mg est gravé sur chaque comprimé (« J 500 »).

Chaque boîte contient 28 ou 84 comprimés dispersibles en plaquettes thermoformées.
Toutes les tailles de boîtes peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25 und Obere Turnstraße 8
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: + 371 7 103 060

Lietuva
Novartis Pharma Services Inc.
Tel. +370 5 269 16 50

Magyarország
Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 77

Slovenská republika
Novartis s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}

ANNEXE IV

CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT POUR ETRE IMPLEMENTEES DANS LES ETATS MEMBRES

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D’UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT POUR ETRE IMPLEMENTEES DANS LES ETATS MEMBRES**

Les états membres s’assureront que dans leur état membre :

Le titulaire de l’AMM doit s’assurer, au lancement, que tous les prescripteurs potentiels d’Exjade ont reçu le « dossier d’information du prescripteur » contenant les éléments suivants :

Le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice patient
L’information destinée aux prescripteurs d’Exjade (brochure et carte résumé pour le prescripteur)
Le dossier d’information patient

Les informations destinées aux médecins doivent contenir les éléments clés suivants :

- La nécessité d’un contrôle mensuel de la ferritinémie

- Le fait qu’Exjade entraîne des augmentations de la créatininémie chez certains patients
    - La nécessité de contrôler la créatininémie
        - A deux reprises avant l’initiation du traitement
        - Chaque semaine au cours du premier mois à l’initiation et après modification du traitement
        - Ensuite chaque mois

    - La nécessité de réduire de 10 mg/kg la dose si la créatininémie augmente :
        - Chez l’adulte : >33% au dessus de la valeur initiale avec une clairance de la créatinine en deçà de la limite inférieure de la normale (90 ml/min)
        - Chez l’enfant : soit une augmentation au dessus de la limite supérieure de la normale ou une chute de la clairance de la créatinine en dessous de la limite inférieure de la normale

    - La nécessité d’arrêter le traitement si la créatininémie augmente :
        - Chez l’adulte et l’enfant : la créatininémie reste >33% au dessus de la valeur initiale ou la clairance de la créatinine en dessous de la limite inférieure de la normale (90 ml/min).

    - La nécessité d’envisager une biopsie rénale :
        - lorsque la créatininémie est élevée et si une autre anomalie est décelée (telle que protéinurie, signes du syndrome de Fanconi)

- L’importance de l’évaluation de la clairance de la créatinine
- Un résumé des méthodes de mesure de la clairance de la créatinine
- Le fait que des augmentations des transaminases peuvent survenir chez des patients traités par Exjade
    - La nécessité d’effectuer les tests de la fonction hépatique avant la prescription puis tous les mois ou plus souvent si cela est cliniquement indiqué.
    - Le fait de ne pas prescrire Exjade chez des patients présentant une atteinte hépatique sévère pré-existante
    - La nécessité d’interrompre le traitement en cas d’augmentation progressive et persistante des enzymes hépatiques
- La nécessité d’un examen annuel auditif et ophtalmologique

- La nécessité d’un tableau pour mettre en évidence les mesures de la créatininémie, la clairance de la créatinine, la protéinurie, les enzymes hépatiques, la ferritinémie, effectuées avant traitement, telles que :

Avant l’initiation du traitement	

Créatininémie jour-X	Valeur 1
Créatininémie jour-Y	Valeur 2

X et Y sont les jours (à définir) lorsque les mesures avant traitement doivent être réalisés.

- Le programme d'éducation doit inciter les médecins à rapporter les effets indésirables graves et certains effets indésirables sélectionnés ci-dessous :
    - Tous les effets indésirables graves
    - Augmentation persistante et progressive des enzymes hépatiques
    - Augmentation de la créatininémie (>33% au-delà de la valeur initiale) ou diminution de la clairance de la créatinine (<90ml/min)
    - Changements significatifs des tests des fonctions auditive et ophtalmologique
    - Calculs biliaires
    - Effets indésirables inattendus selon le RCP.

Le dossier d'information patient doit contenir les informations suivantes :

- La notice patient
- L'information sur la nécessité de contrôles réguliers de la créatininémie, de la clairance de la créatinine, de la protéinurie, des enzymes hépatiques, de la ferritinémie et quand ils doivent être réalisés
- L'information q'une biopsie rénale peut être envisagée en cas d'anomalies rénales significatives
- Un carnet patient dans lequel le médecin devra transcrire les résultats des examens cités ci-dessus avec la dose d'Exjade
- Une carte patient pour lui rappeler les dates prévues des contrôles